

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-510454

(43)公表日 平成8年(1996)11月5日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	
A 61 K 31/785	ADZ	8314-4C	A 61 K 31/785	ADZ
A 01 N 47/44		9450-4H	A 01 N 47/44	
A 61 K 31/785	ADY		A 61 K 31/785	ADY
	AEC			AEC

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21)出願番号	特願平7-500171
(36) (22)出願日	平成6年(1994)5月17日
(35)翻訳文提出日	平成7年(1995)11月24日
(36)国際出願番号	PCT/EP94/01587
(37)国際公開番号	WO94/27440
(37)国際公開日	平成6年(1994)12月8日
(31)優先権主張番号	P 4 3 1 7 4 7 7. 9
(32)優先日	1993年5月26日
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)
(31)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP, US

(71)出願人	フレゼニウス、アーゲー ドイツ連邦共和国、61350 バート・ホム ブルク・ヴェー、デー、ハー、グルッケ ンシュタインヴェーク 5
(72)発明者	キルシュナー、ウルリッヒ ドイツ連邦共和国、64546 メルフェル デンーヴァルドルフ、アン・デン・キー フェルン 4 アー
(72)発明者	イエトン、フランク ドイツ連邦共和国、61350 バート・ホ ムブルク・ヴェー、デー、ハー、ファル ケンシュタイナー・シュトラーセ 34
(74)代理人	弁理士 ▲吉▼田 繁喜

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗感染症薬剤

(57)【要約】

対象物は、2900～15000、好適には3000～8000、特に3200～5000の平均分子量Mを有するポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドに基づく抗感染症薬剤等の抗感染症薬剤であって、好適には傷防腐及び/又は傷治療薬剤或いは抗菌、抗ウイルス及び/又は駆虫処置用薬剤の形態にあり、好適には静脈内投与される。傷防腐及び/又は傷治療薬剤としてのポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの使用濃度は、好適には0.001～0.05重量%、特に0.005～0.12重量%の範囲にある。傷防腐薬及び傷治療薬剤として使用されているポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドに基づく公知の消毒薬と比べて、本発明で用いられるポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドは、より高い平均分子量Mを有し、より低い毒性と併せて高い殺微生物活性を示し、また中枢神経系への副作用が無い。

【特許請求の範囲】

1. ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドが2900～15000の平均分子量M_wを有することを特徴とするポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドに基づく抗感染症薬剤。
2. 平均分子量M_wが3000～8000の範囲にあることを特徴とする請求項1に記載の抗感染症薬剤。
3. ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドが3200～5000の範囲の平均分子量M_wを有することを特徴とする請求項2に記載の抗感染症薬剤。
4. 傷防腐及び／又は傷治療薬剤の形態で提供されることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
5. 表面張力を減少させる界面活性剤を含有することを特徴とする請求項1乃至4のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
6. 界面活性剤としてポリエチレングリコールを含有することを特徴とする請求項5に記載の抗感染症薬剤。
7. ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドとポリエチレングリコールの比が6：1～24：1の範囲にあることを特徴とする請求項6に記載の抗感染症薬剤。
8. 前記比が12：1～22：1の範囲にあることを特徴とする請求項7に記載の抗感染症薬剤。
9. 乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水を含有することを特徴とする請求項1乃至8のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
10. ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの濃度が0.001～0.05重量%であることを特徴とする請求項1乃至9のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。
。
11. 前記濃度が0.004～0.03重量%であることを特徴とする請求項10に記載の抗感染症薬剤。
12. 前記濃度が0.005～0.012重量%であることを特徴とする請求項11に記載の抗感染症薬剤。
13. コンタクトレンズ保存液及び／又は洗眼液の形態にあることを特徴とす

る請求項1乃至12のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。

14. 静脈内投与溶液の形態にあることを特徴とする請求項1乃至9のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤。

15. ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの濃度が0.000001~0.05重量%であることを特徴とする請求項14に記載の抗感染症薬剤。

16. 前記濃度が0.0001~0.03重量%であることを特徴とする請求項15に記載の抗感染症薬剤。

17. 前記濃度が0.001~0.01重量%であることを特徴とする請求項16に記載の抗感染症薬剤。

18. 請求項1乃至17のいずれか一項に記載の抗感染症薬剤を調製するための2900~15000の平均分子量M_wを有するポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの使用。

19. ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドが3000~8000の範囲の平均分子量M_wを有することを特徴とする請求項18に記載の使用。

20. 平均分子量M_wが3200~5000の範囲にあることを特徴とする請求項19に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

抗感染症薬剤

技術分野

本発明は、特に傷防腐薬剤及び／又は傷治療薬剤及び／又は静脈内投与用溶液の形態のポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドに基づく抗感染症薬剤、並びに消毒薬、傷防腐及び／又は傷治療薬剤、及び好ましくは静脈内投与用の抗菌、抗ウイルス及び／又は駆虫薬剤等の抗感染症薬剤を製造するためのポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドの使用に関する。

技術状況

ポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド（PHMB）が殺細菌作用及び殺菌作用を有することは現状の技術から公知である（例えば、イギリス特許1202495号を参照されたい）。従って、PHMBは例えば溶液又はスプレーの形態で消毒薬として多方面で使用されている。例えば、室内や装置の洗浄及び消毒、飲料の安定化、並びに水の清浄化や安定化用に食品産業において、さらに例えば藻類や細菌の成長を抑制するために水泳プールにも使用されている。ドイツ出願公開DE-O-S 3537627号により、1500～1700の分子量を有するPHMBに少量のポリエチレングリコールを混合することで、傷治療の局所的な防腐薬剤としても使用可能な消毒薬が得られることが知られている。前記特許出願によれば、PHMBは、ヴァントシル（Vantocil：登録商標）IBの商標名でICI社により販売されているその塩酸塩として適切に使用することができる。

ヨーロッパ特許EP 0450117号には、リンガー溶液及び殺細菌作用を有する局所的傷治療薬剤としてのその使用が記述されており、ここでは、乳酸塩フリーのリンガー溶液には、さらに、100ミリリットルにつき分子量約4000のポリエチレングリコールが1グラム溶解しているポリ（ヘキサメチレン）ビグアニド塩酸塩の20%水溶液からなる濃縮物

が0.1～0.2%溶解されている。PHMBの適切な形態として、ICI社よりヴァントシルIBの商標名で販売されている薬剤が同様に記述されている。ラヴァセプト（Lavasept：登録商標）の商標名の製品は、創傷治癒用として知られ

ており、ここでは、ラヴァセプト濃縮物は、PHMB（ICI社により販売されている商品ヴァントシルIB）20重量%とポリエチレングリコール4000の1重量%の水溶液から成る。

米国特許第4,758,595(1)号には、コンタクトレンズ、眼科製品及び目の近くで用いられる皮膚病薬剤に用いることができ、殺微生物又は殺菌的に効果的な量のビグアニドを含む溶液、或いは水溶性のビグアニドの塩を0.0001～0.0003重量%含む溶液が記載されている。

英国特許第1432345(2)号から、少なくとも眼科的に許容できる重合ビグアニドを含む組合せが目やコンタクトレンズに関して使用されることが知られている。

発明の説明

本発明の課題は、特に公知の消毒薬、例えば抗菌剤より有効であると同時に低い毒性を有する抗菌、抗ウイルス及び／又は駆虫薬剤など、感染の予防及び治療両用の傷防腐及び／又は傷治療薬剤に使用できる抗感染症薬剤を提供することにある。

本発明によれば、驚くべきことに、現状の技術を示しているDE-O S 3537627号及びEP 0450117号に開示されているようなポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの分子量よりも大きな分子量を有するポリ(ヘキサメチレン)ビアグニド、特にDE-O S 3537627号及びEP 0450117号における現状の技術に開示されているものから低い分子量の部分が除かれたポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドが、従来から使用されているポリ(ヘキサメチレン)ビアグニドに比べて高い殺微生物活性を示し、細菌だけでなく、菌やウイルスに対しても同様の活性

が観察されることが見い出された。かくして、従来から使用されているPHMBに比べて高分子量のPHMB、例えば低分子量のPHMB部分が除かれたPHMBは、同じ活性レベルでも低い毒性となる。さらに驚くべきことに、従来使用してきたPHMBに見られた危険な中枢神経系の障害は高分子量のPHMBでは生じないことが見い出された。

本発明によれば、驚くべきことに、中枢神経系の副作用を伴うことの無い、前記高い活性と低い毒性は、2900～15000の範囲の平均分子量M_wを持つポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドを用いて得られることが見い出された。3000～8000の範囲の平均分子量M_wを有するポリ(ヘキサメチレン)ビグアニド、特に3200～5000の範囲の平均分子量M_wを有するPHMB、例えば3500～4500の間の平均分子量M_wを有するPHMBが特に好ましい。分子量の測定は、粘度法により行っている。前記平均分子量を有する本発明により用いられるPHMBは、毒性のある低分子量のPHMB部分、すなわち合成前駆体又はその誘導体が実質的に無い最小限の毒性を有する水溶性材料である。

本発明のポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの形成は、例えばドイツ特許DE-P S 1620938号又は英国特許1202495号(これらの開示内容は全体的に本発明中に引用加入する)に開示されているような公知の方法によりポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドを製造し、得られたPHMBから望ましくない分子量部分を公知の方法、例えば透析、分子濾過、HPLC、ゲル透過クロマトグラフィー(GPC)、分別沈殿等で分離することにより行われる。

市販されているPHMB、例えばヴァントシル(登録商標)IBやアルラガード(Arlagard:登録商標)Eから望ましくない毒性のある低分子量部分を前記方法で分離して調製することもできる。

本発明により用いられるPHMBは、そのままの形態、或いは例えば塩酸塩のような水溶性塩の形態で、100%濃度の(例えば凍結乾燥した)粉末として、或いは水溶液で存在してもよい。水溶液で40重量%以下、

例えば2～40重量%、好適には3～30重量%、特に4～20重量%、例えば4重量%、4.5重量%、5重量%、6重量%又は20重量%の濃度で(すなわち濃縮液として)用いてもよい。

用語「PHMB」は、ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドそれ自体、並びに水溶液の形態のポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの両方を当然に含む。

本発明の抗感染性媒体、例えば抗菌物質中に含まれる本発明のPHMB又はPHMB水溶液の濃度は、本発明の抗感染症薬剤を使用する所望の目的に依存して

いる。一般的に言って、適切な濃度は0.001~0.05重量%の範囲、好適には0.004~0.03重量%、特に0.005~0.012重量%の範囲、好適には0.005重量%、0.006重量%又は0.012重量%である。

本発明の抗感染症薬剤は、例えばポリエチレングリコールのような表面張力を小さくする界面活性剤を含むことができる。好適には、1500~6000の分子量を有するポリエチレングリコール、特にBASF AG社によりルトロール(Lutrol:登録商標) E 4,000の商標名で販売されているような4000の分子量を有するポリエチレングリコールが用いられる。PHMBと界面活性剤の割合は、6:1~24:1、好適には12:1~22:1、特に望ましくは20:1が適当である。

抗感染症薬剤は、例えば感染の予防及び/又は治療用の消毒薬、抗菌薬剤、抗ウイルス薬剤、駆虫薬剤、傷防腐及び/又は傷治療薬剤として用いられ、特に傷防腐及び/又は傷治療薬剤として、及び/又は抗菌、抗ウイルス及び/又は駆虫処置用として好適である。これらは種々の方法で、例えば局所的に或いは全身的に、経口的に、直腸に、膣に、或いは静脈に、好ましくは静脈に投与して用いることができる。これらはヒト(人)及び動物、好ましくはヒトに使用できる。抗菌、抗ウイルス及び/又は駆虫処置に対する好ましい利用は、静脈内投与により、特に抗菌処置に対しては静脈内投与によるのが好ましい。

所望の治療に応じて、本発明の薬剤は、様々な利用形態、特に例えば水溶液(例えば乳酸塩フリーのリンガー溶液の成分として又は乳酸塩フリーのリンガー溶液に適した食塩水)、エマルジョン、懸濁液、ゲル、軟膏、クリーム、錠剤、カプセル、糖剤、坐薬等の形態の製剤を提供できる。これらの製剤形態においては、特別な製剤形態の形成に対して、必要な慣用の助剤及び補助薬剤をさらに使用することができる。

低分子量のPHMBに基づく薬剤に比べて向上した効果に加え、本発明の薬剤は良好な許容性及び組織適合性を有し、抵抗形成を示さず、中枢神経系の障害、麻痺症状及び他の組織的な副作用を引き起こさず、また、1700~2500の分子量を持つPHMBに基づくDE-OS 3537627号に開示されている

消毒薬並びに商品ラヴァセプト（PHMB、M_w 2610）より毒性が少ない。

2610の平均分子量M_wを有するPHMB（ポリヘキサニジウム）を含んでいる従来より使用してきた商品ラヴァセプト（登録商標）は、わずかに0.21%の血液レベルで10%の溶血を引き起こすが、4000の平均分子量M_wを有するPHMBを使用すると0.5%の血液レベルでやっと10%の溶血を引き起こす。

傷防腐及び／又は傷治療薬剤として使用するために、本発明で用いられるポリ（ヘキサメチレン）ビクアニド、好ましくは前記PHMBの濃縮水溶液は、水、乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水で、好適には乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈される。そのように利用するための水、乳酸塩フリーのリンガー溶液又は食塩水中のPHMBの適切な濃度は、一般的に0.001～0.05重量%の範囲、好適には0.004～0.03重量%の範囲、特に0.005～0.012重量%の範囲、例えば0.005重量%、0.006重量%又は0.012重量%である。この濃度では、本発明の薬剤は、ブドウ球菌（Staphylococci）、大腸菌（Coli）、シュードモナス（Pseudomonas）、プロテウス属（Proteus）、好気性細菌（Aerobacter）、嫌気性細菌（Anaerobacter）、菌類（fungi）、ウイルス、アメーバ、又は例えりーシュマニア属（Leishmaniae）やアルブミン存在下でさえ実質的に減少しない他の寄生虫のような原生動物等、臨床的に関係のある全ての生物に対し優れた微生物静的活性ないし微生物活性を示す。

食塩水は0.4～1.2重量%の濃度で用いることができるが、好適には生理的食塩水、すなわち0.9重量%食塩水が使用される。

本発明の薬剤の前述した驚くべき特性に基づき、これらの薬剤は、消毒薬を含む従来公知のポリ（ヘキサメチレン）ビグアニドが用いられてきた全ての目的に對して使用でき、それによって、比肩し得る所望の結果を得るために、本発明に従って用いられるPHMBの特性に基づき抗感染性、抗菌性薬剤を公知の消毒薬よりも実質的に低濃度で使用できる。それに加え、本発明の傷防腐薬剤及び傷処置薬剤に関しては、良好な組織の耐性があり、また実質的に低毒性である。本発明に従って用いられるPHMBは、この目的のために従来から使用されている前

記ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドより再吸収される量が非常に少量である。

更に、本発明による溶液の長期間の使用の間にも、良好な組織の耐性に変化は観察されない。長期に及ぶ処置の間でさえ、局所的な刺激は傷中又は皮膚上のどちらにも現れない。それ故、本発明の薬剤は、局所的な防腐薬として、また傷治療用、例えば医療行為の多方面の創傷治癒用に使用できる。このように、本発明の溶液は、例えば慢性的な骨感染、骨接合に伴う術後感染源による感染などの種々の外科的感染、また例えば虫垂切除後の手術の傷又は腹部からの侵入による感染、皮膚の及び皮下の及びより深い軟質組織の膿瘍による感染又は手及び指の感染、腹膜炎及び感染の危険にさらされる腹部からの侵入などの軟質組織からの感染、並びに、例えば感染した歯や囊包の除去後の感染、歯牙難生、感染した歯嚢又は歯槽、顎の骨の骨髓炎及び歯遺伝の上顎洞炎などの歯科手術における様々な感染、並びに手術部分の傷洗浄手段として予防用などに用いることができる。

本発明の薬剤は、病巣の炎症を除去する準備として病巣の洗浄薬や、傷洗浄薬の形で、手術前洗浄薬として、或いは手術中の洗浄薬として、本發

明による溶液を染み込ませたタンポン(例えば歯科用に)又は(術後開いたままの傷を回復させるための)膏薬包帯等の形で使用できる。

治療上の使用においては断続的な適用が好ましく、感染した傷に1日に1~3回、治療の必要に応じて本発明の薬剤を付けたり、或いはその液で洗い流す。さらに、本発明の薬剤は、体内洗浄用の洗浄/吸引排液に使用することもできる。体内手術の予防に対しては、手術部分の洗浄並びに湿布による移植組織の洗浄に対して手術期間中ずっと利用でき、1~2リットルに及ぶ量が容易に適用できる。

本発明の溶液は、コンタクトレンズ、例えばコンタクトレンズの保存用や、コンタクトレンズの洗浄液として、また目を洗浄することにも利用できる。

感染の予防及び治療、例えば、静脈内投与によるヒトや動物の抗菌処置のためには、本発明により用いられるP H M B、好適には前記本発明により用いられるP H M B濃縮水溶液は水、食塩水又は乳酸塩フリーのリンガー溶液、好適には乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釀される。この用途のためには、水、食塩水又は

乳酸塩フリーのリンガー溶液中の本発明のPHMBの適切な濃度は、一般的に0.000001~0.05重量%の範囲、好適には0.0001~0.03重量%の範囲、特に0.001~0.01重量%の範囲にあり、例えば0.00005重量%、0.0005重量%、0.005重量%、0.0012重量%、もしくは0.01重量%である。この濃度で静脈内に投与された本発明による溶液は、ブドウ球菌、大腸菌、シュードモナス、プロテウス属、好気性生物及び嫌気性生物、菌類、ウイルス、アメーバ又は例えればリーシュマニア属、及びアルブミン存在下でさえ実質的に減少しない他の寄生虫のような原生動物等、臨床的に関係のある全ての生物に対し優れた微生物静的活性ないし殺微生物的作用を示す。

静脈内投与のためには、表面張力を減じる界面活性剤を含む前記溶液を用いることもできる。しかしながら、そのような界面活性剤を含まない方

が好ましい。また、これらの溶液には、前記したように慣用の助剤及び補助薬剤のような慣用の電解質をさらに加えてもよい。これらの静脈投与可能な溶液は、ブドウ球菌、大腸菌、シュードモナス、プロテウス属、嫌気性生物、菌類、及びウイルスのような臨床的に重大な生物により発生する感染の予防及び/又は治療に適している。これらの溶液は、嫌気性生物、菌類、ウイルス、原生動物、及び他の寄生虫によって引き起こされる微生物の感染の予防及び治療に特に適している。試験では、ラヴァセプト（登録商標）溶液又は M_w 2610の平均分子量 M_w のPHMBを含有すると共に、PHMBの低分子量部分もその一部として含む溶液を使用する場合に起こる前記中枢神経系の障害のような麻痺の出現は観察されないという驚くべき発見があった。従って、本発明の溶液は、最小限の毒性しか無くより高い効果を示し、さらに驚くべきことに、1700~2600の平均分子量 M_w を有するPHMBに基づく前記公知の溶液より優れた許容性がある。

静脈内に投与される溶液は、0.01~20ml/kg体重の間の投薬量レベルで、好適には0.01ml/kg体重又は10ml/体重の投薬量で適切に使用できる。

図面の説明

図1は本発明による M_w 4000のPHMB及び M_w 2600の市販のPHMB

の分子量分布を示しており、

図2は血液透析の結果を示している。

発明を実施するための態様

本発明の説明のために以下の実施例を挙げる。

実施例1

3500の平均分子量 M_w を有するポリ(ヘキサメチレン)ビグアニド、ポリエチレングリコール4000(ルトロ(登録商標)E40

00、BASF AG社製)及び水を用いて、以下の組成を持つ本発明の混合物を調製した。

ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドー塩酸塩、 M_w 3500	6重量%
ポリエチレングリコール、 M_w 4000	0.3重量%
水	93.7重量%

ここで使用されているポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドー塩酸塩は、市販のポリ(ヘキサメチレン)ビグアニド製品—ICI社のヴァントシル(登録商標)IB又はアルラガードEを分別濾過による公知の方法で分離したものである。ヴァントシルIB又は好適にはアルラガードEは、活性物質として20%のポリ(ヘキサメチレン)ビグアニド塩酸塩を含む水溶液である。

実施例2

PHMB塩酸塩の代わりに対応するPHMBを使用した以外、実施例1に従って本発明の溶液を調製した。

実施例3

傷防腐及び傷処置用薬剤を調製するため、実施例1及び2に従って製造した0.2%溶液を乳酸塩フリーのリンガー溶液で希釈し、0.012重量%のPHMB(M_w 3500)最終濃度とした。

実施例4

分子量3500のPHMB、ポリエチレングリコール4000及び水から、これらの成分を混合して実施例1と同じ方法で以下の組成の本発明の溶液を調製した。

ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドー塩酸塩、 M_w 3500 20重量%

ポリエチレングリコール、 M_w 4000 1・0重量%

水 79重量%

PHMB及びポリエチレングリコールとしては、実施例1で使用したものと同じ製品を用いた。

実施例5

実施例1及び4に記載のPHMB塩酸塩及びポリエチレングリコールから、実施例1と同様に水と共にそれらを混合し、以下の組成の本発明の溶液を調製した。

ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドー塩酸塩、 M_w 3500 5重量%

ポリエチレングリコール、 M_w 4000 0・3重量%

水 94・7重量%

実施例6

本発明による別の溶液を調製するため、実施例1で使用したPHMB塩酸塩、 M_w 3500に代えて平均分子量 M_w 4000のPHMBを使用する以外、実施例1と同様にして調製した。図1にPHMB、 M_w 4000の分子量分布を市販のPHMB、 M_w 2600の分子量分布と比較して示す。

実施例7

本発明による別の溶液を調製するため、実施例4で使用したPHMB塩酸塩、 M_w 3500に代えてPHMB塩酸塩、 M_w 5000を使用する以外、実施例4と同様にして調製した。

実施例8

本実施例では、 M_w 3500の分子量を有する本発明によって製造されたPHMBの殺微生物的効果をヴァントシルIBの殺微生物効果と比較した。DGHMガイドライン1/2.3(定量的な懸濁液)に従って全ての試験を行った。1g-減少因子(R_f)がそれぞれの記録から得られる。これらの試験において、3%トゥイーン(Tween)80+3%サポニン+0.1%ヒスチジン+0.1%シスチンを用いて失活を行った。これらの研究の結果は下記表1に記載されており

、ここでは次の意味を示す。

A : ヴァントシル (登録商標) IB、20重量%PHMB、M_w 2610

B : PHMB、M_w 2610、5重量%溶液

C : PHMB、M_w 3500、5重量%水溶液

この溶液を、選定した濃度で、幾つかの試験生物に対し、選定した作用時間の間試験した。

表1

a) 試験生物：ブドウ球菌 (*S.aureus*)、反応時間：2分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0. 2	2. 0	1. 0	2. 0
0. 1	1. 1	0. 95	1. 1
0. 05	1	0. 85	1
0. 01	0. 95	0. 8	0. 9

b) 試験生物：ブドウ球菌 (*S.aureus*)、反応時間：30分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0. 2	> 5	> 5	> 5
0. 1	> 5	> 5	> 5
0. 05	4. 5	4. 0	4. 8
0. 01	3. 0	1. 5	3. 0

c) 試験生物：緑膿菌 (*P.aeruginosa*)、反応時間：1／2分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0. 2	0. 3	0. 0	0. 3

d) 試験生物：緑膿菌 (*P.aeruginosa*)、反応時間：2分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0. 2	1. 5	0. 2	1. 5
0. 1	1. 4	0. 0	1. 4
0. 01	0. 2	0. 0	0. 2

e) 試験生物：緑膿菌 (*P.aeruginosa*)、反応時間：30分

濃度 (%)	R f 「A」	R f 「B」	R f 「C」
0. 2	> 5	> 5	> 5
0. 1	> 5	> 5	> 5
0. 05	> 5	2. 8	> 5

実施例 9

さらに比較の目的で、しかし特定の負荷の下、次の定量懸濁試験をD G H M ガイドライン 1／2. 3に従って行った。下記表 2 及び 3 に、負荷用に加えた物質

及び試験した比較試験物質の試験濃度と共にこれらの試験で得られた結果がまとめてある。1 g - 減少因子が各値から計算され、また試験は3%トウイーン80 + 3%サポニン+0. 1%ヒスチジン+0. 1%システインにより失活させた。

表2

試験生物：ブドウ球菌 (*S. aureus*)

負荷：1%アルブミン

試験濃度：乳酸塩フリーのリンガー溶液中0. 125重量%

試験物質A：20%PHMB、 M_w 2610含有ラヴァセプト

試験物質C：実施例4による溶液

反応時間(分)	Rf「A」	Rf「C」	リンガー
1	4.0	>5	0
5	1.5	3.7	0
15	0	1.5	0

表3

試験生物：ブドウ球菌 (*S. aureus*)

負荷：20%血液

試験濃度：乳酸塩フリーのリンガー溶液中0. 2重量%

試験物質A：20%PHMB、 M_w 2610含有ラヴァセプト

試験物質C：実施例5による溶液

濃度(%)	Rf「A」	Rf「C」
2	1.2	1.2
15	2.0	2.1
30	2.2	2.2

実施例10

本発明により使用される分子量 M_w 3500を有するPHMBの、分子量 M_w 2500を有するPHMBに勝る驚くべき優越性を示すために、本発明により使用

されるM_w 3500のPHMBをM_w 2500のPHMBと殺細菌効果及び毒性について比較した。毒性(溶血試験)に関する試験は以下の方法で行った。

試験溶液とヒト血液をインキュベートする間にヘモグロビンが放出されるかどうかを測定した。下記溶液をエー・エム・アイーリポート(AMI-Reports)I/81、第14頁、ハー・クロイツェル(H.Kreuzer)の方法に従って試験した。

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの(0.9%食塩水に溶解した)1%サポニン溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの0.9%食塩水

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの試験溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlのリンガー溶液

混合物を45分間、37℃でインキュベートし、次に5分間、1000gで遠心分離した。サポニンとの混合物のヘモグロビン試験は100%溶血に相当し、生理的食塩水との混合物のヘモグロビン含量は零値とみなされた。

これらの実験において、ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの分子量が2500から3500に上昇した場合、溶血に必要な濃度は2倍まで上昇するが殺微生物活性は3.3倍まで上昇することが分かった。溶血は、殺細菌活性を考慮して、異なる分子量を有する両方のポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの溶血活性の検査により測定した。

実施例11

従来より使用されているPHMBに対して本発明で用いるPHMBの驚くべき優越性を証明するため、平均分子量M_w 4000を有するPHMBを2610の分子量を有する従来より使用されているPHMB(図1並びに実施例6を参照)と比較した。毒性に関する試験(溶血試験)は以下の

方法で行った。

試験溶液とヒト血液をインキュベートする間にヘモグロビンが放出されるかどうかを測定した。下記溶液をエー・エム・アイーリポートI/81、第14頁、ハー・クロイツェルの方法に従って試験した。

1mlの新鮮なクエン酸塩血液と1mlの(0.9%食塩水に溶解した)1%サ

ポニン溶液

1 m l の新鮮なクエン酸塩血液と 1 m l の 0. 9 % 食塩水

1 m l の新鮮なクエン酸塩血液と 1 m l の試験溶液

1 m l の新鮮なクエン酸塩血液と 1 m l のリンガー溶液

混合物を 45 分間、 37 °C でインキュベートし、次に 5 分間、 1000 g で遠心分離した。サポニンとの混合物のヘモグロビン試験は 100 % 溶血に相当し、生理的食塩水との混合物のヘモグロビン含量は零値とみなされた。これらの検査で得られた結果を添付の図 2 に示す。

これらの結果から、従来から用いられている PHMB、例えば平均分子量 M_w 2610 を有するラヴァセプト（登録商標）を用いた場合、10 % の溶血が血液中 0. 2 % のレベルで既に起きるが、平均分子量 M_w 4000 の PHMB（実施例 6 による溶液）を用いた場合、10 % の溶血は、血液中 0. 5 % の PHMB、 M_w 4000 を用いて起きるに過ぎない。

実施例 1 2

平均分子量 M_w 4000 の PHMB と水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、 M_w 4000 4 重量%

水 96 重量%

実施例 1 に記載の方法に従い、使用される PHMB を得た。

実施例 1 3

平均分子量 M_w 5000 の PHMB と水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、 M_w 5000 4. 2 重量%

水 95. 8 重量%

使用される PHMB を実施例 1 に記載の方法に従って調製した。

実施例 1 4

平均分子量 M_w 4500 の PHMB と水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

P H M B 、 M_w 4 5 0 0 4 . 5 重量%

水 9 5 . 5 重量%

使用される P H M B を実施例 1 に記載の方法により調製した。

実施例 1 5

本発明による別の溶液を調製するため、実施例 1 で用いた平均分子量 M_w 3 5 0 0 を有する P H M B に代えて平均分子量 M_w 4 0 0 0 を有するものを使用し、またポリエチレングリコール (M_w 4 0 0 0) の含有を水に代えた以外、実施例 1 と同様に行った。

実施例 1 6

実施例 8 に記載した試験を繰り返した。しかしながら、試験溶液「C」としては、実施例 1 2 ~ 1 5 に従って調製した溶液を用いた。これらの試験において、実施例 1 2 ~ 1 5 の溶液に対して得られた結果は実施例 8 で示された結果と同等であった。

実施例 1 7

平均分子量 M_w 4 0 0 0 の P H M B と水と一緒に混合し、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

P H M B 、 M_w 4 0 0 0 2 0 重量%

水 8 0 重量%

実施例 1 に記載した方法に従って使用される P H M B を調製した。

実施例 1 8

実施例 9 に記載した懸濁試験を以下の試験物質を用いる以外同様にして繰り返した。

試験物質 A : 2 0 % P H M B 、 M_w 2 6 1 0 を含むラヴァセプト

試験物質 C : 実施例 1 7 による溶液

試験物質 D : ポリエチレングリコールを含有しない試験物質 A のラヴァセプト
これらの試験においては、実施例 9 に記載した結果と同等の結果が得られた。

実施例 1 9

抗菌処理のような感染の予防及び／又は治療用に静脈内投与できる溶液を調製

するために、実施例15に従って調製した0.2%の溶液を乳酸塩フリーのリンガーソリューションで希釈し、M_w4000のPHMBを0.0012重量%の最終濃度とした。

実施例20

抗菌処理のような感染の予防及び/又は治療用に静脈内に投与できる別の溶液を調製するために、実施例6に従って調製した0.2%の溶液を乳酸塩フリーのリンガーソリューションで希釈し、M_w4000のPHMBを0.01重量%の最終濃度とした。

実施例21

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例14に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、M_w4500のPHMBを0.005重量%の最終濃度とした。

実施例22

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例13に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、M_w5000のPHMBを0.00005重量%の最終濃度とした。

実施例23

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実施例12に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、M_w4000のPHMBを0.0005重量%の最終濃度とした。

実施例24

比較の目的のために、殺生物剤としての効果に関して静脈内への溶液として以下の溶液を試験した。

溶液A：リンガーソリューション中に0.2%のラヴァセプト

(PHMB、M_w2610の濃度：0.04%)

溶液B：実施例20による溶液

(PHMB、M_w4000の濃度：0.01%)

試験は、ウイスターラットで行った。ラットの尾の静脈中に試験下の溶液をゆ

つくり且つ続けて一回注射した。ラットをそれぞれ10匹含む（オス5匹、メス5匹を含む）3つの別々のグループに分け、次のように投与した。

グループI：溶液Aを5ml/kg体重

グループII：溶液Aを10ml/kg体重

グループIII：溶液Bを10ml/kg体重

試験期間は14日間で、投与後の10分、1時間、2時間、6時間、及び24時間後に観察し、その後14日の試験期間が終了するまで毎日観察した。

これらの試験において、全てのグループにおいて体重は同等に増加したが、投与後2時間以内のグループIと投与後6時間以内のグループIIにおいては、麻痺症状の典型的な様相（中枢神経障害）、即ち活動の著しい低下、腹ばい又はしゃがみ姿勢、異常な足取り、異常な体の姿勢、身体及び腹部の色調の低下が観察された。グループIIIでは何の変化も認められなかった。グループI及びグループIIで認められたような麻痺症状の典型的な様相はグループIIIでは起こらなかった。

実施例25

ゲルの調製：

以下の組成を用いて、本発明によるゲルを常法に従って調製した。

リンガー溶液（乳酸塩フリー） : 965.5g

実施例4によるPHMB : 2.0g

ヒドロキシエチルセルロース(DAB) : 32.5g

実施例26

別のゲルを調製するために、実施例4のPHMBの代わりに実施例17のPHMB溶液を使用する以外、実施例25と同様に行った。

実施例27

平均分子量M_w6000のPHMBと水を混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、M_w5000 4.2重量%

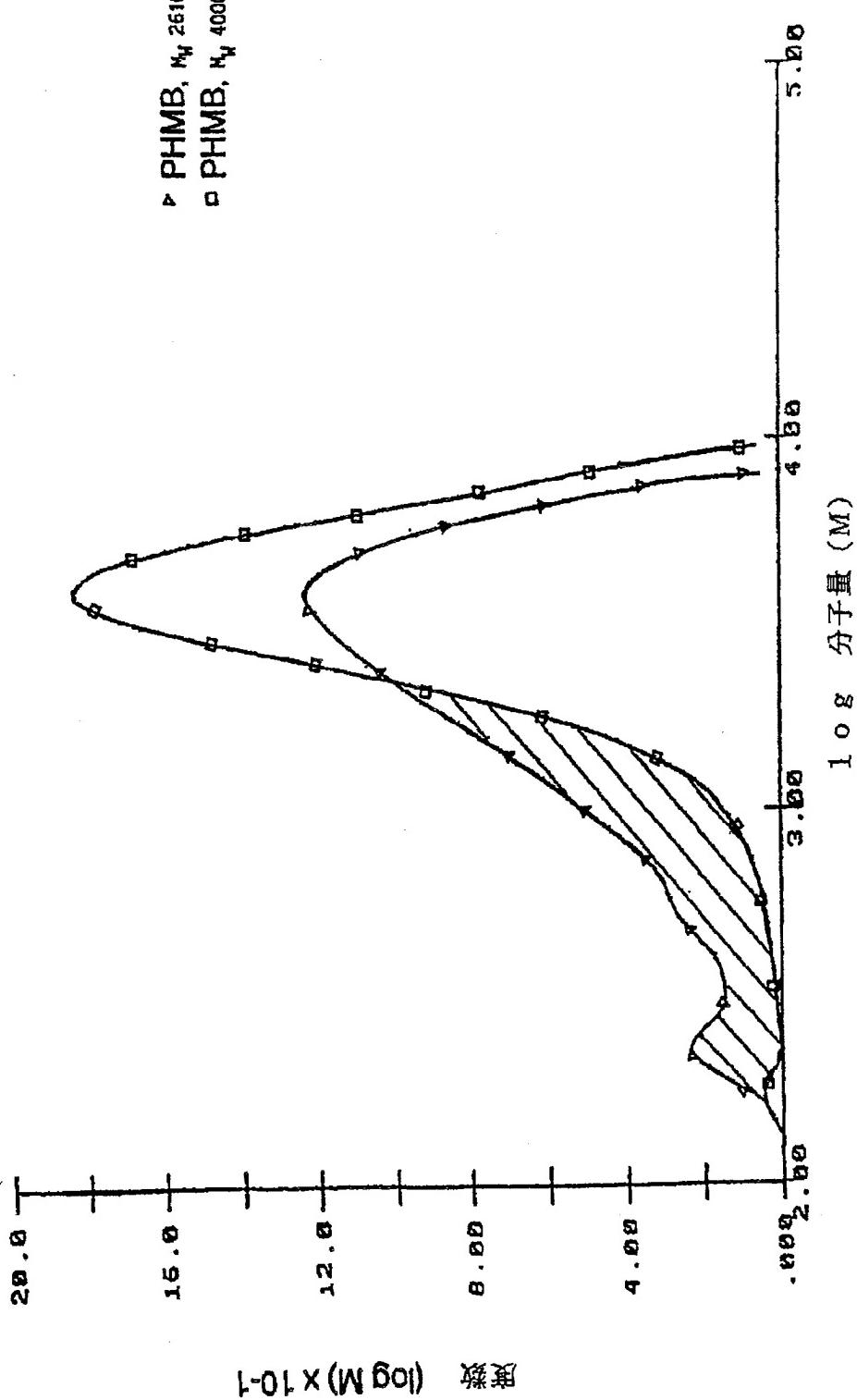
水 95.8重量%

使用されるPHMBを実施例1に記載の方法に従って得た。

実施例28

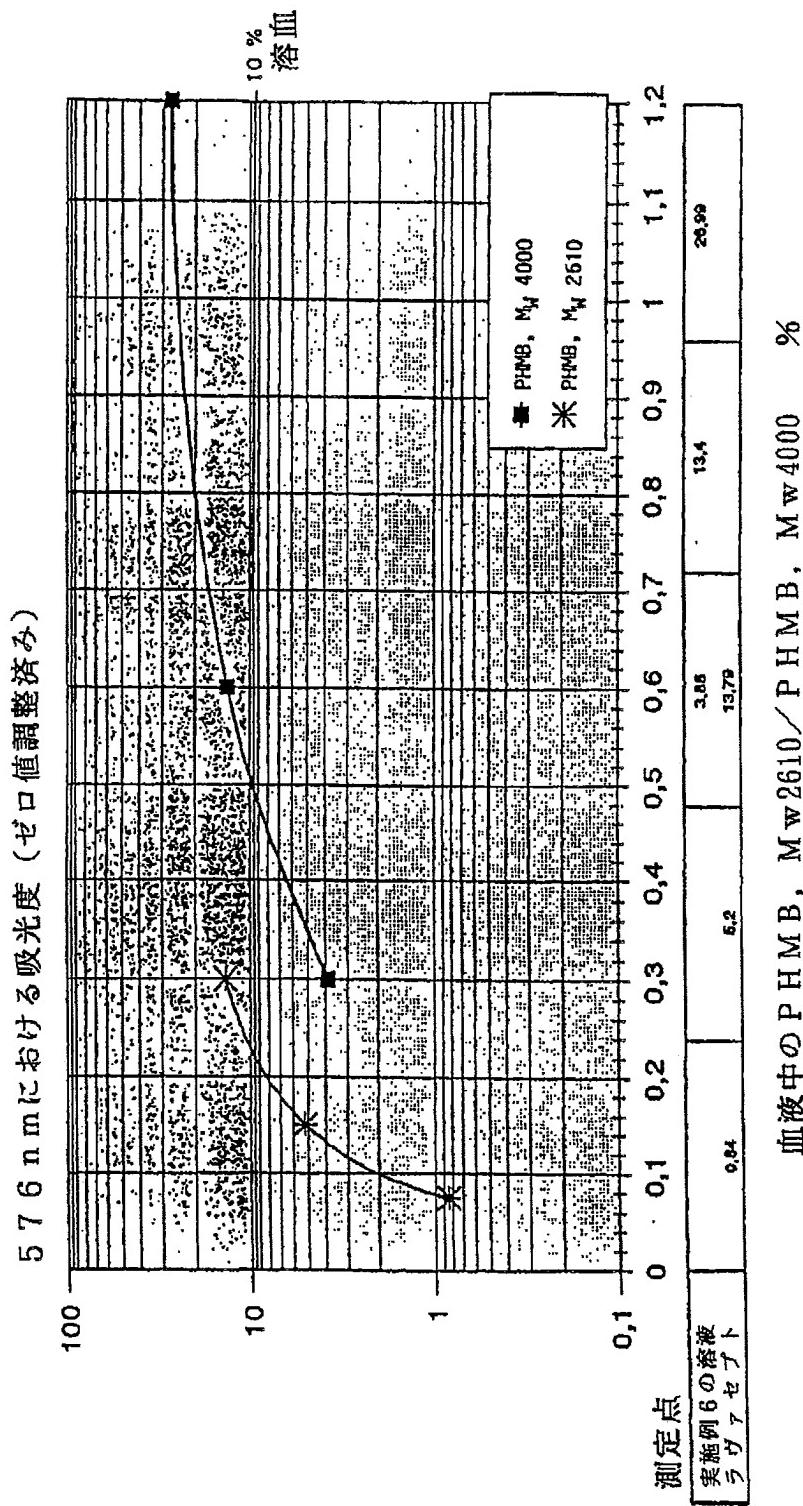
抗菌処理のような感染の予防及び／又は治療のために静脈内に投与できる溶液を調製するため、実施例27に従って得た0.2%溶液を乳酸フリーのリンガーソリューションで希釈し、M_w6000のPHMBを0.0012重量%の最終濃度とした。

【図1】

図1 PHMB、 M_w 2610及びPHMB、 M_w 4000の分子量分布

【図2】

図2 PHMB, Mw2610及びPHMB, Mw4000の溶血活性



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 94/01587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 5 A01N47/44 A61L2/00 A61K31/155		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A01N A61L A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 180 309 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 7 May 1986 see page 5, line 15 - page 6, line 30; claims; examples III, IV ---	1-20
Y	EP,A,0 450 117 (INFECTLESS S.A.) 9 October 1991 cited in the application see page 3, line 8 - page 5, line 36; claims ---	1-20
A	THE JOURNAL OF APPLIED BACTERIOLOGY, vol.54, 1983 pages 345 - 353 P.BROXTON ET AL. 'A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards Escherichia coli ATCC 8739' ---	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
'Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'B' earlier document but published on or after the international filing date 'C' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'D' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'E' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. 'Z' document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report 16.09.94	
8 September 1994		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentdaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 651 epo nl; Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Donovan, T	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	ntal Application No
PCT/EP 94/01587	

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,35 37 627 (MERCK PATENT GMBH) 7 May 1986 cited in the application ---	
A	WO,A,86 02001 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED) 10 April 1986 & US,A,4 758 595 (L.OGUNBIYI ET. AL.) cited in the application ---	
A	GB,A,1 152 243 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 14 May 1969 & DE,A,16 20 938 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) cited in the application ---	
A	GB,A,702 268 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 January 1954 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Appl. No.
PCT/EP 94/01587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0180309	07-05-86	CA-A- 1259542 DE-A- 3585400 EP-A- 0197985 JP-B- 6049642 JP-A- 61085301 JP-T- 62500661 WO-A- 8602001 US-A- 4836986 US-A- 4758595	19-09-89 26-03-92 22-10-86 29-06-94 30-04-86 19-03-87 10-04-86 06-06-89 19-07-88
EP-A-0450117	09-10-91	NONE	
DE-A-3537627	07-05-86	NONE	
WO-A-8602001	10-04-86	CA-A- 1259542 DE-A- 3585400 EP-A, B 0180309 EP-A- 0197985 JP-B- 6049642 JP-A- 61085301 JP-T- 62500661 US-A- 4836986 US-A- 4758595	19-09-89 26-03-92 07-05-86 22-10-86 29-06-94 30-04-86 19-03-87 06-06-89 19-07-88
US-A-4758595	19-07-88	US-A- 4836986 CA-A- 1259542 DE-A- 3585400 EP-A, B 0180309 EP-A- 0197985 JP-B- 6049642 JP-A- 61085301 WO-A- 8602001	06-06-89 19-09-89 26-03-92 07-05-86 22-10-86 29-06-94 30-04-86 10-04-86
GB-A-1152243	14-05-69	BE-A- 689993 DE-A, B 1620938 FR-A- 1503055 NL-A- 6616418 US-A- 3428576	22-05-67 24-09-70
DE-A-1620938	24-09-70	BE-A-	689993 22-05-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patient family members

In International Application No

PCT/EP 94/01587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-1620938		FR-A-	1503055	
		GB-A-	1152243	14-05-69
		NL-A-	6616418	29-05-67
		US-A-	3428576	18-02-69
GB-A-702268		NONE		

フロントページの続き

(72)発明者 ラウフ、フランク
ドイツ連邦共和国、 61352 バート・ホ
ムブルク・ヴェー、デー、ハー。、アルト
一ゴンツェンハイム 20ア-

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成13年9月18日(2001.9.18)

【公表番号】特表平8-510454
 【公表日】平成8年11月5日(1996.11.5)

【年通号数】
 【出願番号】特願平7-500171
 【国際特許分類第7版】

A61K 31/785 ADZ
 A01N 47/44
 A61K 31/785 ADY
 AEC

【F I】

A61K 31/785 ADZ
 A01N 47/44
 A61K 31/785 ADY
 AEC

手続補正書

明細書

抗感染症薬剤

平成13年4月20日

特許庁長官 聲

1 事件の表示

平成7年特許第500171号

2 審正をする者

トヨタ紡織株式会社、61350 パート・

カムブルク・ヴュー、ダーバー、バー、

グルッケンショタインブニーア

フンゼニシス、アーダー

3 代理人

佐藤

〒169-0075

東京都新宿区西新宿2丁目14番2号

新宿ビル1103

(2713) 3232-4851



4 審正官復印姓名

佐藤

5 審正対象項目

全文

6 審正の内容

訂正のとおり

技術分野

本発明は、特に衛生管理薬剤又は除菌消臭剤又は静脈内投与液の形態のボリ(ヘキサメチレン)ビグアニドに着目する抗感染症薬剤、並びに消毒液、脱脂膏及びノンアルコール性殺菌剤、及び詳しくノンアルコール性用の抗生物質及び虫除け薬等の抗感染症薬剤を製造するためのボリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの使用に関する。

技術状況

ボリ(ヘキサメチレン)ビグアニド(以下MB)が殺菌作用及び殺菌作用を有することは既往の技術から公知である(例えば、イギリス特許1202405号を参照されたい)。従って、2月以降は例えば浴槽又はスプレーの形態で消毒液として多方面で使用されている。例えば、室内や寝具の洗浄及び消毒、飲料の安定制化、化粧水の清潔化や安定化剤に充当するにおいて、さらには例えば浴槽や浴槽の成長を抑制するために水ぬブルにも使用されている。トヨタ紡織(株)E-05-3537627号により、1700~2500の分子量を有するPMMBに少量のボリエチレングリコールを混合することで、着色の問題的な防腐剤としても使用可能であることが明らかとなっている。高濃度出発によれば、2月以降は、ヴァントシル(Vantocil; 企鵠商標)1kgの商品名で1C1号により販売されているその塗装液として適切に使用することができる。

一方、ソーフィア特許EP-0450117号には、リンガーリング及び殺菌作用を有する局所的衛生薬剤としてのその使用が記述されており、ここでは、脱脂剤フリーのリンガーリングには、さらに、130ミリリットルにつき分子量約4000のボリエチレングリコールを1.0g配合しているボリ(ヘキサメチレン)ビグアニド濃度約2.0%水溶液からなる液体溶

がり、1~0.3%治療されている。PEMBの過剰な形態として、IG-1社よりラヴァントシルTMの販賣名で販賣されている薬剤が既に記述されている。ラヴァセプト(Lavasept; 並巒西脇)の販賣名の製品は、試験治療用として知られており、ここでは、ラヴァヤアクト溶液は、PEMB(IG-1社により販賣されている成長ホルモンシルTM) 20mgを1mlボリュームで混和する。

米国特許第4,758,799(1)号には、コンタクトレンズ、眼瞼製品及び目の近くで用いられる抗病原薬に用いることができ、殺藻生物又は殺菌的に効率的な量のビグアニド化合物を用意、あるいは水溶性のビグアニドの濃度を、0.03%~0.1~0.0013重量%を溶液が記載されている。

英國特許第1432945(2)号から、少なくとも粗粒度に許容できる高分子ビグニアニドを含む組合せがヨウコンククトレンズに劣して使用されることが知られている。

卷之三

本発明の課題は、特に公知の酒造法、例えは防虫剤より有効であると同時に或い是を有する灰瓦、防ウイルス及び／又は虫糞剤など、收穫物を防反及び治療用の無害化及び／又は治癒剤特に使用できる粗細度を有することにある。

本発明によれば、歯ぐけごとに、現状の技術を示しているD-E-O-S
3 5 3 7 8 2 7 号及びEP 0 1 5 0 1 1 7号に開示されているような
ボリ【ヘキサメチレン】ビグアニドの分アミドよりも大きな分アミドを有する
ボリ【ヒキサメチレン】ビグアニド、特にE-O-S 3 5 3 7 6 2 7号
及びEP 0 3 4 5 0 1 1 7号における歯状の技術に向示されているものか
ら化合分アミドの部分が除かれたボリ【ヘキサメチレン】ビグアニドが、後
述から説かれているボリ【ヘキタメチレン】ビグアニドに比べて高い成
績を示すことを示し、細菌だけでなく、歯やキルスに対しても前例の既存

が競争されることが見い出された。かくして、後藤から使用されている P-HMB に比べて高分子量の PHMB、例えば分子量の PHM 3 部分が除かれた PHMB は、同じ活性レベルでも低い毒性となる。さらに驚くべきことに、後藤使用してきた PHMB に元された危険な中枢神経の障害は高分子量の PHMB では生じないことが見い出された。

本発明によれば、悪くべきことに、中間時間系の活性作用を伴うことの無い、前記高い粘性と低い剛性は、2 000～1 500 Cの範囲の平均分子量M_nを持つポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドを用いて得られることが見い出された。3 000～8 000の範囲の平均分子量M_nを有するポリ(ヘキサメチレン)ビグアニド、特に3 200～5 500の範囲の平均分子量M_nを有するPHEMB、例えば3 500～4 500の間の平均分子量M_nを有するPHEMBが特に好ましい。分子量の範囲は、粘度法により行っている。阿爾平均分子量を有する各高分子によつて用いられるPHEMBは、必ずしも分子量のPHEMB部分、すなわち合成既成灰はその液体部を完全に含有しない最も小量の粘度測定する水溶液標准である。

本発明のポリ(エトキメチレン)ビグアニドの形成は、例えばドイツ特許D R P S 1 6 2 3 8 3 8 5号又は米国特許1 2 3 2 4 9 5号(これら両開示内容を併せて本明細書中に引用加入する)に開示されているような公知の方法によりなり(ヘキサメチレン)ビグアニドを製造し、何れかのPMDAからなるしくない分子量相当の公知の方法、例えば昇温、分子選択、HPLC、ゲル通過クロマトグラフィー(O D C)、分別沈殿等で分別精製することができる。

上記されている PERMH. 別名はヴァントシル (登録商標) ハリヤアルシガード (Arlesgard: 登録商標) はからぬほしくない毒性のある低分子導
物分を前記方で分離して製取することもできる。

本発明により用いられるアミノ酸は、そのままで形態、又いは例えば塩酸塩のような水溶性態の形態で、100%濃度の（例えば冰結乾燥した）粉状として、又いは水溶液で存在してもよい。水溶液で40重量%以下、

例えば2～4%重量%、好適には3～3.5%重量%、特に4～2.5%重量%、
例えば4%重量%、4.5%重量%、5%重量%、6%重量%又は2.5%重量%（す
べても過渡波として）の程度で用いてよい。

用紙「PEMB」は、ポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの固体、並びに水溶液の両者のポリ(ヘキサメチレン)ビグアニドの双方を含む。

本発明の抗瘧疾性投薬、或いは抗瘧疾性薬中に含まれる本発明のP II M D又はP II M B水溶液の濃度は、本発明の抗瘧疾性投薬を服用する店頭における販売に依存している。一般的に言って、適切な濃度は0.001~0.05mg/ml程度の範囲、経口には0.004~0.03重量%、特に0.005~0.012重量%の範囲、好適には0.005重量%、0.006重量%又は0.012重量%である。

水洗前の抗痘免疫療剤は、例えばポリエチレングリコールのような表面活性剤を小さくする界面活性剤を含むことができる。最近には、1:500～1:1000の分母で示すポリエチレングリコール、特にHASF AG社によりトロペール(Lutrol: 登録商標)によって、0.01%の濃度で販売されているような10,000の分子量を有するポリエチレングリコールが用いられる。PHMBと界面活性剤の割合は、6:1～2:4:1、特に6:1～2:2:1、常に倒置して2:0:1:0:1:0洗剤である。

抗瘧疾薬剤に、例えば瘧疾の予防及び／又は治療用の酒石胆、抗瘧疾剤、切ウイル入浴剤、虹虫忌剤、防腐剤及び／又は便通液等として用いられる。特に便通液及び／又は治瘧剤並薬として、及ぼ／又は抗熱、抗ウイルス及び／又は虫糞が原因として咳痰である。これらは種々の万能剤。例えば馬場的に或いは全身的、器質的に、直に、或いは導体に、従事しくは肺部に投与して用いることができる。これらはヒト（人）及び畜産、従事しくはヒトに適用できる。抗熱、抗ウイルス及び／又は虹虫忌剤に対する抗瘧疾作用は、肺膜内吸により、特に抗瘧疾剤に対しても作用する。

所産の治療に応じて、本泡包の使用は、様々な利用形態、特に例えは水溶剤（例えは乳酸吸着リソリンガーラ溶液の最良として又は乳酸吸着フリーのリソリンガーラ溶液に薬した食塩水）、エマシジョン、埋没法、ゲル、軟膏、クリーム、散剤、カプセル、割剤、発芽等の施用の選択を提供できる。これらの中の製剤形態においては、特別な包装器の形成に対して、必要な機能の発現が泡包を特徴とするところがある。

分子量は約 21000 に次ぐ好条件にして成った後方に加え、本研究の結果は良好な評価性及び重複適合性を有し、算出能率を示す。中性神經系の障害、神經症状及び他の組織的な副作用を引き起さず、また、1706-35503 の分子量を持つ PHMB に係る DTP-05 3537 と 277 号に開示されている溶済液及び商品ラヴァセプト (PHMB、M、2610) より毒性が少ない。2610 の平均分子量 M_n を有する PHMB (ホリヘキサニジウム) を含んでいる純度より使用されてきた結果ラバセプト (希望報道) は、むずかに G. 21.9% の効率レベルで 10% の溶山を引き起すが、4.4% の平均分子量 M_n を有する PHMB を使用すると、約 5% の効率レベルである以上日本の規格を満足する。

傷筋膜及び立波治瘻液として使用するため、未充電で貯められるボリ（ヘキサメチレン）ビガニアド、又は市販品P H M Bの塗抹液液に、水、乳酸脱グリコーゼのリンガー液類又は食塩水で、筋道には乳酸脱グリコーゼのリンガー液液で希釈される。そのように利用するための水、乳酸脱グリコーゼのリンガー液液又は食塩水中のP H M Bの適切な濃度は、一般的に0.301～0.05重量%の範囲、更には0.004～0.03重量%の範囲、特に0.005～0.012重量%範囲、例えば0.006重量%、0.006重量%又は0.012重量%である。この濃度では、本発明の薬剤性、フドウ球菌(*Staphylococci*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、シニードモナス(*Enteromonas*)、プロテオラス(*Proteus*)、好気性桿菌(*Aerobacter*)、兼性桿菌(*Anaerobacter*)、酵母(*Fungi*)、ウイルス、アーババ、又は例示するヨリシマニア属(*Clostridium*)やアルブミン

ンを作り下でさえ表面内に減少しない他の寄生虫のような既生虫等、臨床的に疾患のある全ての生物に対し滅れた微生物活性ないし微生物活性を示す。

食塩水及びC₄H₁₀O₂濃度%の濃度で用いることができるが、好適には生垣用食塩水、すなわち0.0重量%食塩水が使用される。

本発明の薬剤の有効性はよくべき活性にあらざる、これらの供試は、清潔を含む從来公知のボリ(ヘキサメチレン)ビグアニドが用いられてきた全ての目的に対して使用せず、それによって、出現し得る所要の効果を得るために、本発明に従って用いられるP H M Bの活性に及ぼす抗感染性、抗寄生虫性を公知の供試よりも実質的に優れ度で使用できる。それに加え、本発明の便携薬剤及び便携消毒剤に対しては、良好な切替の耐性があり、また穴開けに適するためである。本発明に先立て用いられるP H M Bは、この目的のために従来から使用されている前記ボリ(ヘキサメチレン)ビグアニドより好収穫される量が非常に少々である。又に、本発明による溶液の長期間の使用の際にも、良好な活性の耐性に優れは保証されない。長期間に及ぶ場合には問題は、長期的な防腐剤として、また治療作用、例えば経皮行為の多方面の制御作用に使用できる。このように、本発明の薬剤は、例えば慢性骨炎、骨損合に伴う骨肉筋炎による感染などの種々の外因的感染、また例えは血管切開後の手術の創部は、腹膜からの侵入による感染、皮膚及び皮下のより深い軟組織の創部による感染又は手及び指の感染、脛筋炎及び感染の危険にさらされる皮膚からの侵入などの軟組織からの感染、並びに、例えは感染した肉や歯科の歯肉からの感染、歯牙炎症、感染した歯又は歯根、歯の骨の骨髓炎及び歯冠炎との類似炎などの病害手術における種々な感染、並びに手術部分の感染予防として手洗いなどに用いることができる。

本発明の薬剤は、例えは既往歴がある手術として歯科の洗浄液や、傷跡洗浄の形で、手術室洗浄液として、或いは手術室の洗浄液として、本発

明による活性を含み込ませたタンポン(例えば歯科用)又は(操作開いたままの傷を保護するための)膏薬包帯等の形で使用できる。

治療上の使用においては断続的な適用が好ましく、感染した傷に1日に1~2回、治療の必要に応じて本発明の薬剤をかけたり、或いはその液で洗い落す、さらには、不溶性の薬剤は、体内洗浄用の洗浄/吸引装置に使用することもできる。体外洗浄の手筋に対しては、手筋部分の洗浄並びに溶液による移動組織の洗浄に際して手筋開閉をずっと利用でき、1~2リットルビーカー量が容易に適用できる。

本発明の溶液は、コンタクトレンズ、例えはコンタクトレンズの保存用や、コンタクトレンズの洗浄液として、また目を洗浄する際にも利用できる。

感染の予防及び治療、例えば、静脈内投与によるヒト今植物の抗凝血剤のためには、本発明により用いられるP H M B、好適には前記本発明により用いられるP H M Bは水溶液又は乳酸塩フリーのリンガーボトル、肝臓には乳酸塩アーリーのリンガーボトルで希釈される。この用途のためには、水、食塩水又は乳酸塩フリーのリンガーボトル中の本発明のP H M Bの適切な濃度は、一般的に0.000001~0.05重量%の範囲、好適には0.0001~0.03重量%の範囲、特に0.001~0.03重量%、0.005重量%、0.012重量%、0.015重量%である。この幅度で静脈内に投与された本発明による溶液は、ブドウ糖液、大麻油、シードモナス、プロテオヌクレオチド、呼吸性生物及び脱氷宇素液、並びにウイルス、ツバメバクセは例えはリーシュマニア風疹、及びアルブミンを含み下でさえ実質的に減少しない他の寄生虫のような既生虫活性ないし微生物活性を示す。

静脈内投与のためには、表面張力を決める界面活性剤を含む清涼液を用いることができる。しかしながら、そのような界面活性剤を含まない方

が好ましい。また、これらの活性には、前記したように通常の防腐及び殺菌用のような作用の強度をさらに加えてよい。これらの供試投与可能な方法は、ブドウ糖液、大麻油、シードモナス、プロテオヌクレオチド、呼吸性生物、ツバメバクセ、ウイルス、原生生物、及び他の寄生虫によって引き起される微生物の感染の予防及び治療に特に適している。試験では、ラテアセプト(登録登録)容積は2610の平均分子量M_wを含有すると共に、P H M Bの既存分とその一部として当該溶液を使用する場合に起こる前記中程活性の障害の出現は観察されないという驚くべき結果があつた。従って、本発明の溶液は、最小限の活性しか無くより高い効力を示し、さらに驚くべきことに、1700~2000の平均分子量M_wを有するP H M Bに近く前記公知の溶液より強れた活性がある。

静脈内に投与される溶液は、0.001~20mL/kg体重の間の投与量レベルで、好適には0.01mL/kg体重又は1.0mL/kg体重の投与量で適切に使用できる。

図面の説明

図1は本発明によるM_w 4000のP H M B及びM_w 2610の前記のP H M Bの分子主分布を示しており。

図2は血液分析の結果を示している。

実験を開始するための準備

本発明の試験のために以下の実験例を挙げる。

実験例1

3500の平均分子量M_wを有するボリ(ヘキサメチレン)ビグアニド、ボリニチングリコール/4 C₂C₆(ルートロ:登録登録)E 4 C

0.0、BASF AG社製)及び水を用いて、以下の組成を持つ本発明の混合物を調製した。

ボリ(ヘキサメチレン)ビグアニド一塩酸塩、M_w 3500 0.5 重量%

ボリニチングリコール、M_w 4000 0.3 重量%

水 93.7 重量%

ここで使用されているボリ(ヘキサメチレン)ビグアニド塩酸塩は、市販のボリ(ヘキサメチレン)ビグアニド塩酸塩(日本化成)又はアルラガードRを充填袋による最初の方法で分離したものである。ヴァントシルI又は分離にはアルラガードRには、活性物質として20%のボリ(ヘキサメチレン)ビグアニドを含む水溶液である。

実験例2

P H M B濃度%の代わりに対応するP H M Bを使用した以外、実験例1に従って本発明の溶液を調製した。

実験例3

既存薬及び既存防腐剤を調製するため、実験例1及び2に従って調達したC₂、2%溶液を乳酸塩フリーのリンガーボトルで希釈し、0.012重量%のP H M B(M_w 3500)最終濃度とした。

実験例4

分子量3500のP H M B、ボリニチングリコール4000及び水から、これらの成分を混ぜて実験例1と同じ方法で以下の組成の本発明の溶液を調製した。

ボリ(ヘキサメチレン)ビグアニド一塩酸塩、M_w 3500 20 重量%

ボリニチングリコール、M_w 4000 1.0 重量%

水 79 重量%

P H M B及びボリニチングリコールとしては、実験例1で使用したものを同じ製品を用いた。

実験例5

実験例1及び4に示すのPHEMB並びにポリエチレングリコールから、実験例1と同様に水と共にそれを混合し、以下の組成の本発明の溶液を調製した。

ボリ(ヘキサメチレン)ビゲニアード樹脂、M_w 3600 5重量%
ポリエチレングリコール、M_w 4000 0.1重量%
水 94.7重量%

実験例5

本発明による別の効果を確認するため、実験例1で使用したPHMB並びに、M_w 3500に代えて平均分子量M_w 4000のPHEMBを使用する以外、実験例1と同様にして調製した。次にPHEMB、M_w 4000の分子量分布を市販のPHMB、M_w 2610の分子量分布と比較して示す。

実験例6

本発明による別の効果を確認するため、実験例4で使用したPHMB並びに、M_w 5500に代えてPHMB樹脂、M_w 5000を用意する以外、実験例4と同様にして調製した。

実験例7

本実験例では、M_w 3500の分子量を有する本発明によって調達されたPHMBの殺菌生物効果をゲントシルIBの殺菌生物効果と比較した。DGHMガイドライン1/2、3(近場用洗浄液)に従って全ての試験を行った。1g-滅少因子(Rf)がそれぞれの配総から得られる。これらの試験において、3%トウイーン(Tween)80+3%リボニン+0.1%ヒスチジン+0.1%シスチンを用いて洗浄を行った。これらの研究の結果は下記表1に記載されており、ここでは次の構成を示す。

A: ゲントシル(近場用) IB、20重量%PEMB、

M_w 2610

B: PHMB、M_w 2610、5重量%水溶液

C: PHMB、M_w 3500、5重量%水溶液

この溶液を、指定した濃度で、幾つかの試験生物に対し、規定した作用時間の間試験した。

表1

a) 試験生物: プドウ球菌 (*S.aureus*)、反応時間: 2分

濃度(%)	Rf「A」	Rf「B」	Rf「C」
0.2	2.0	1.0	2.0
0.1	1.1	0.95	1.1
0.05	1	0.95	1
0.01	0.95	0.5	0.9

b) 試験生物: ブドウ球菌 (*S.aureus*)、反応時間: 30分

濃度(%)	Rf「A」	Rf「B」	Rf「C」
0.2	>5	>5	>5
0.1	>5	>5	>5
0.05	4.5	4.0	4.8
0.01	3.0	1.5	3.0

c) 試験生物: 緑膿菌 (*P.aeruginosa*)、反応時間: 1/2分

濃度(%)	Rf「A」	Rf「B」	Rf「C」
0.2	0.3	0.3	0.3

d) 試験生物: 緑膿菌 (*P.aeruginosa*)、反応時間: 2分

濃度(%)	Rf「A」	Rf「B」	Rf「C」
0.2	1.5	0.2	1.5
0.1	1.4	0.0	1.4
0.05	0.2	0.0	0.2

e) 試験生物: 緑膿菌 (*P.aeruginosa*)、反応時間: 30分

濃度(%)	Rf「A」	Rf「B」	Rf「C」
0.2	>5	>5	>5
0.1	>5	>5	>5

実験例8

さらに生粋の目的で、しかし特定の負荷の下、次の定量試験試験をDGHMガイドライン1/2、3に従って行った。下記表2及び3に、負荷用に加えた物質及び試験した後成績物質の試験結果と共にこれらの試験で得られた結果をまとめてある。1g-滅少因子が各個から計算され、また試験は3%トウイーン80-3%リボニン+0.1%ヒスチジン+0.1%シスチジンにより洗浄させた。

表2

試験生物: プドウ球菌 (*S.aureus*)

負荷: 1%アルブミン

試験液: 乳酸塩フリーのリンガー液中0.125重量%

試験物質A: 20%PHEMB、M_w 2610含有ラヴァセプト

試験物質C: 災害例5による溶液

反応時間(分) Rf「A」 Rf「C」 リンガー

1	4.0	>5	0
5	1.5	3.7	0
15	0	1.5	0

表3

試験生物: ブドウ球菌 (*S.aureus*)

負荷: 2.3%血液

試験液: 乳酸塩フリーのリンガー液中0.2重量%

試験物質A: 20%PHEMB、M_w 2610含有ラヴァセプト

試験物質C: 災害例5による溶液

濃度(%) Rf「A」 Rf「C」

2	1.2	1.2
1.5	2.0	2.1
3.0	3.2	2.2

実験例9

本発明により使用される分子量M_w 3500を有するPHEMBの、分子量M_w 2500を有するPHMBに働く驚くべき効率性を示すために、本発明により使用されるM_w 3500のPHEMBをM_w 2500のPHMBと殺菌効率及び無害について比較した。条件(溶液試験)に関する成績は以下の方法で行った。

試験液とヒト血清をインキュベートする間にヘモクロビンが放出されるかどうかを別途した。下記液をエー・エム・アイーリポート(AMI-report)I/81、第16頁、バー・クロイツェル(H.Kreuser)の方法に従って試験した。

1mlの新鮮なクエン酸緩衝液と1mlの(0.9%食塩水に溶解した)

1%ガボンニン溶液

1mlの新鮮なクエン酸緩衝液と1mlの0.9%食塩水

1mlの新鮮なクエン酸緩衝液と1mlの乳酸塩

1mlの新鮮なクエン酸緩衝液と1mlのリンガー液

混合後を4.5分間、37°Cでインキュベートし、次に6回分離、1000gで遠心分離した。リボニンとの結合物のヘモクロビン試験は100%効率で活性化し、食塩食塩水との混合物のヘモクロビン活性は零とみなされた。

これらの実験において、ボリ(ヘキサメチレン)ビゲニアードの分子量が2500から3500に上昇した場合、溶液に必要な濃度は2倍まで上昇するが殺菌効率は3.3倍まで上昇することがわかった。活性は、殺菌効率を考慮して、異なる分子量を有する両方のボリ(ヘキサメチレン)ビゲニアードの活性性の差異により測定した。

実験例10

従来より使用されているPHMBに対して本発明で用いるPHEMBの驚くべき効率性を用意するため、平均分子量M_w 4000を有するPHMBを2610の分子量を有するそれを用いてより使用されているPHEMB(II)及びに災害例8を参照)と比較した。活性に関する試験(溶液試験)は以下の

方で行った。

試験溶液とヒト血清をインキュベートする度にヘモグロビンが放出されるかどうかを測定した。下記溶液をユー・エム・アイーリガートI/81、第14頁、ハーブ・クロイツマルの方法に従って試験した。

1mlの新鮮なクエン酸塩血清と1mlの(0.9%食塩水に溶解した)

1%サボニン溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血清と1mlの0.9%食塩水

1mlの新鮮なクエン酸塩血清と1mlの試験溶液

1mlの新鮮なクエン酸塩血清と1mlのワニガラ油

混合物を45分間、37°Cでインキュベートし、次に5分間、1000gで遠心分離した。サボニンとの組合物のヘモグロビン試験は100%理由に相当し、生理的食塩水との混合物のヘモグロビン含量及不溶とみなされた。これらの検査で得られた結果を図2に示す。

これらの結果から、從来から用いられているPHMB、例えば平均分子量M_w 2610を有するラヴァセプト(【実験方法】)を用いた場合、1.0%の粗血清が血清中0.2%のレバカド取るが、平均分子量M_w 4000のPHMB(災難例6による治療)を用いた場合、1.0%の粗血清は、血清中0.5%のPHMB、M_w 10000を広げて形成するに過ぎない。

実験例1-2

平均分子量M_w 4000のPHMBと水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、M_w 4000 4重量%

水 96重量%

災難例1に示す方法に従い、使用されるPHMBを得た。

実験例1-3

平均分子量M_w 5000のPHMBと水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を調製した。

PHMB、M_w 5000 4.2重量%

水 95.8重量%

使用されるPHMBを災難例1に記載の方法に従って調製した。

実験例1-4

平均分子量M_w 4500のPHMBと水と一緒に混合して、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

PHMB、M_w 4500 5重量%

水 95.5重量%

使用されるPHMBを災難例1に記載の方法により調製した。

実験例1-5

本実験による別の溶液を調製するため、実験例1で用いた平均分子量M_w 3500を有するPHMBに代えて平均分子量M_w 4000を有するものを使用し、またポリエチレンジリコール(M_w 4000)の含有を水に代えた以外、実験例1と同様に行った。

実験例1-6

実験例8に示した試験を繰り返した。しかしながら、試験液味「C」としては、実験例12～15に従って調製した溶液を用いた。これらの試験において、実験例12～15の結果に対して得られた結果は実験例8で示された結果と異なかった。

実験例1-7

平均分子量M_w 4000のPHMBと水と一緒に混合し、以下の組成を有する本発明の溶液を得た。

PHMB、M_w 4000 2.0重量%

水 97.9重量%

使用されるPHMBを災難例1に記載した方法に従って調製した。

実験例1-8

実験例8に記載した試験試験を以下の試験物質を用いる以外同様にして繰り返した。

試験物質A：30%PHMB、M_w 2610を含むラヴァセプト

試験物質C：実験例1-7による溶液

試験物質D：ポリエチレンジリコールを有しない試験物質Aのラヴァセプト

これらの試験においては、実験例8に記載した結果と同様の結果が得られた。

実験例1-9

抗菌作用のような感染の予防及び/又は治療用に静脈内投与できる溶液を調製するために、実験例15に従って調製した0.2%の溶液を乳酸塩フリーのリンガーレーザーで希釈し、M_w 4000のPHMBを0.0012重量%の最終濃度とした。

実験例1-10

抗菌作用のような感染の予防及び/又は治療用に静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実験例8に従って調製した0.2%の溶液を乳酸塩フリーのリンガーレーザーで希釈し、M_w 4000のPHMBを0.012重量%の最終濃度とした。

実験例1-11

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実験例14に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、M_w 4500のPHMBを0.005重量%の最終濃度とした。

実験例1-12

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実験例15に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、M_w 5000のPHMBを0.0005重量%の最終濃度とした。

実験例1-13

静脈内投与できる別の溶液を調製するために、実験例12に従って調製した0.2%の溶液を0.9%食塩水で希釈し、M_w 4000のPHMBを0.0005重量%の最終濃度とした。

実験例1-14

比較の目的のために、殺生物剤としての効果に関してお肌への溶液として以下の溶液を試験した。

溶液A：リンガーレーザー中に0.3%のラヴァセプト

(PHMB、M_w 2610の濃度：0.04%)

溶液B：災難例2による溶液

(PHMB、M_w 4000の濃度：0.01%)

試験は、ウイスターratで行った。ラットの足の静脈中に溶液Bの溶液をゆっくり且つ抜けて注入した。ラットをそれぞれ10匹含む(オス5匹、メス5匹を含む)3つの別々のグループに分け、次のように投与した。

グループI：溶液Aを0.05ml/kg体重

グループII：溶液Aを0.01ml/kg体重

グループIII：溶液Bを1.0ml/kg体重

試験期間は14日間で、投与後の10匹、1匹毎、久時刻、6時間、及び24時間後に観察し、その後、4日の治療期間が終了するまで毎日観察した。

これらの試験において、全てのグループにおいて体重は肉眼に増加したが、投与後2時間以内のグループIと投与後6時間以内のグループIIにおいては、麻痺症状の典型的な様子(「中脳脊髄病変」)、即ち活動の著しい低下、腹ばい又はしゃがみが軽く、糞便も見取り、糞便も尿の皮膚、身体及び皮膚の色調の低下が観察された。グループIIIでは全く変化も認められなかった。グループI及びグループIIで認めたような麻痺症状の典型的な現象はグループIIIでは起こらなかった。

実験例2-1

グルの調製：

以下の組成を用いて、本発明によるグルを常法に従って調製した。

リンガーレーザー(乳酸塩フリー) : 965.6g

実験例1によるPHMB : 2.0g

ヒドロキシエチルセルロース(DAB) : 32.5g

実験例2.8

用のゲルを創製するために、実験例4のPAMMの代わりに実験例17のPHMB溶液を使用する以外、実験例2.5と同様に行った。

実験例2.7

平均分子量M_w 8300のPHMBと水を混合して、以下の組成を有する本発明の倍液を調製した。

PHMB、M_w 5000 4.2重量%

水 95.8重量%

使用されるPHMBを実験例1に記載の方法で使って得た。

実験例2.8

抗痘効果のような感染の予防及び/又は治療のために静脈内に投与できる溶液を調製するため、実験例2.7に従って得た0.7%溶液を乳酸フリーリングガーネットで希釈し、M_w 6000のPHMBを0.0012重量%の最終濃度とした。